

# BREVET D'INVENTION

MINISTÈRE DE L'INDUSTRIE

P.V. n° 58.178

N° 1.478.694

SERVICE

Classification internationale : C 08 g // A 61 I; D 01 f

de la PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

Élément de suture absorbable et son procédé de fabrication.

Société dite : ETHICON INC. résidant aux États-Unis d'Amérique.

Demandé le 19 avril 1966, à 15<sup>h</sup> 30<sup>m</sup>, à Paris.

Délivré par arrêté du 20 mars 1967.

(Bulletin officiel de la Propriété industrielle, n° 17 du 28 avril 1967.)

(Demande de brevet déposée aux États-Unis d'Amérique le 20 avril 1965, sous le n° 449.630, au nom de M. Allan Kenneth SCHNEIDER.)

La présente invention est relative à de nouveaux articles manufacturés et à leur utilisation. Elle concerne, plus particulièrement, des articles obtenus à partir de polymères et de copolymères d'acides lactiques et leur utilisation dans des applications chirurgicales; elle concerne, par exemple, des fils de suture et autres structures utilisés pour réunir ou supporter des tissus vivants.

Le catgut (qui provient, en fait, de l'intestin de mouton) est le produit de suture absorbable le plus communément utilisé que l'on trouve sur le marché. Dans de nombreux cas, le catgut provoque cependant des réactions défavorables dans les chairs saturées. En raison de ce fait, de même qu'en raison du fait que le catgut est coûteux et manque d'uniformité, tant en ce qui concerne sa section que sa composition, tout en devant être conservé dans des conditions humides, le catgut est loin de constituer un élément de suture idéal. Le nylon, l'acier inoxydable, le coton, le lin, la ramie, le « Téflon » (résine fluorocarbonée), le « Dacron » (fibres de polyester), la soie et d'autres matières ont été proposés et/ou utilisés comme éléments de suture chirurgicale. Certaines de ces matières présentent, vis-à-vis du catgut, des avantages, en ce qui concerne leurs caractéristiques de résistance mécanique, d'uniformité et de stockage, mais ces matières ne sont pas absorbées par les tissus vivants.

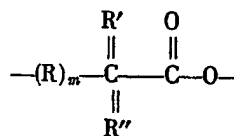
L'élément de suture absorbable idéal doit notamment présenter les caractéristiques suivantes : il doit pouvoir être facile à manipuler; il doit être incapable de créer une situation favorable pour la croissance des bactéries; il doit avoir une résistance adéquate à la traction; il doit ne pas déchirer les chairs; il doit présenter des propriétés uniformes, notamment une stabilité de dimensions uniforme dans le corps; il doit pouvoir être stérilisé; il doit être absorbé par les tissus vivants, de préférence

à une vitesse constante, quel que soit l'endroit du corps où il se trouve et quel que soit l'état du patient, sans provoquer de réactions défavorables dans les tissus, tels qu'une desquamation, une granulation, un œdème excessif, etc.; enfin il doit permettre la formation de nœuds chirurgicaux qui tiennent convenablement.

La présente invention permet de remplir, dans une mesure considérable, les conditions énumérées ci-dessus, en proposant des filaments fortement orientés et très tenaces, constitués de polymères et de copolymères d'acide lactique, ces filaments possédant une excellente stabilité de dimension dans les tissus corporels et se rétrécissant, de préférence, à raison de moins de 15 %, au cours d'un essai accéléré consistant à tremper les filaments dans de l'eau à 77 °C pendant 5 minutes.

Ces filaments se préparent à partir de polymères et de copolymères d'acide lactique ayant une viscosité inhérente d'au moins 1, de préférence supérieure à 1,2, cette viscosité étant déterminée à une concentration de 0,1 % en poids, dans du benzène à 25 °C, avant d'être orientés. On peut utiliser n'importe quelle composition du type polylactide contenant jusqu'à environ 15 % et, de préférence, jusqu'à environ 10 % à 12 % en poids d'unités répétées de formule :

(1)



dans laquelle R désigne un groupe alkylène inférieur, de préférence un groupe méthylène ( $\text{---CH}_2\text{---}$ ) ou éthylène ( $\text{---CH}_2\text{CH}_2\text{---}$ ),  $m=0$  ou 1, R' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, R'' dési-

gne l'hydrogène ou un radical alkyle contenant jusqu'à environ 22 atomes de carbone, lorsque  $m=0$  et l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, lorsque  $m=1$ , et peut être identique à  $R'$  ou différent de  $R'$ , pour obtenir les éléments de suture suivant la présente invention. On préfère, à cause de la facilité avec laquelle on peut se procurer les matières de départ, que les unités répétées proviennent d'acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques, c'est-à-dire que ces unités soient des unités répondant à la formule donnée plus haut, dans laquelle  $m$  est égal à 0. On préfère encore davantage, à cause des propriétés des éléments de suture qui en dérivent, que les unités répétées ou unités de comonomère proviennent de glycolide ou de DL-lactide, c'est-à-dire des unités répétées de formule 1, dans laquelle  $m=0$ ,  $R'$  désigne l'hydrogène ou un radical méthyle et  $R''$  désigne l'hydrogène. En d'autres termes, le nombre d'atomes de carbone présent dans les unités répétées est compris entre environ 2 et 24, de préférence entre 2 et 8 et mieux encore entre 2 et 3 inclusivement. Il est à noter que, lorsque  $m=0$ ,  $R'$  désigne un radical méthyle et  $R''$  désigne l'hydrogène, les unités répétées ou récurrentes de la formule 1 peuvent se rapporter au DL-lactide qui constitue un copolymère, ou à l'unité principale ce qui indiquerait que la composition du type polylactide est un homopolymère.

Comme exemple de comonomères que l'on peut utiliser avec le lactide pour former des copolymères utilisables pour préparer les filaments suivant la présente invention, on peut mentionner le glycolide, le  $\beta$ -propiolactone, le tétraméthylglycolide, le  $\beta$ -butyrolactone, la  $\gamma$ -butyrolactone, la pivalolactone, et les esters intermoléculaires cycliques des acides  $\alpha$ -hydroxybutyrique,  $\alpha$ -hydroxyisobutyrique,  $\alpha$ -hydroxyvalérique,  $\alpha$ -hydroxyisovalérique,  $\alpha$ -hydroxycaproïque,  $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -éthylbutyrique,  $\alpha$ -hydroxyisocaproïque,  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -méthylvalérique,  $\alpha$ -hydroxyheptanoïque,  $\alpha$ -hydroxyoctanoïque,  $\alpha$ -hydroxydécanoïque,  $\alpha$ -hydroxymyristique,  $\alpha$ -hydroxystéarique et  $\alpha$ -hydroxylignocérique.

Les filaments confectionnés à partir des polymères et copolymères de lactide susdécrits se forment avantageusement par extrusion de l'acide polylactique à l'état fondu dans une filière et ensuite par étirage des filaments en une ou plusieurs phases jusqu'à au moins quatre fois leur longueur originelle, afin de les orienter et d'augmenter leur résistance à la traction. Les filaments orientés obtenus sont solides et conservent une grande partie de leur résistance mécanique lorsqu'ils sont transformés en nœuds chirurgicaux.

Pour améliorer encore la stabilité de leurs dimensions et, en particulier, pour conserver leur résistance à la traction, on peut soumettre ces filaments à un traitement thermique de fixation ou de stabilisation. Ce traitement facultatif se fait en chauffant

le filament, tout en le maintenant sensiblement tendu, à 60 °C-150 °C, puis en laissant le filament se refroidir jusqu'à la température ambiante (25 °C) à l'état tendu. Ce traitement de fixation se fait, de préférence, pendant une durée telle que le filament présente un rétrécissement inférieur à 30 % et, de préférence, inférieur à 15 %, lors d'une immersion ultérieure pendant 5 minutes sans tension, dans de l'eau à 77 °C. La phase de chauffage du traitement de fixation dure habituellement de 0,5 à 5 minutes.

Un filament qui subit avec succès l'essai de rétrécissement précité (77 °C) ne subit sensiblement aucun rétrécissement, lorsqu'il est utilisé comme élément de suture au contact de tissus corporels (voir exemple 2). Les conditions de cet essai sont agencées pour donner une mesure rapide *in vitro* de la stabilité des dimensions des filaments, cette mesure permettant de déduire leur intérêt en tant qu'éléments de suture. A cet égard, il faut mentionner que les conditions d'étirage ont une influence sur le rétrécissement. Au surplus, on a constaté que, même les filaments qui présentent un rétrécissement important à 77 °C, ont un rétrécissement relativement faible à 37 °C, c'est-à-dire à la température du corps, même après avoir été mis en contact avec de l'eau distillée pendant des durées de 10 et 21 jours.

Etant donné que la fonction dans l'élément de suture est de maintenir des tissus endommagés jusqu'à ce que la cicatrisation soit bien avancée et d'empêcher que les lèvres d'une plaie s'écartent, par suite d'un mouvement ou d'un exercice, l'élément de suture doit présenter une résistance mécanique adéquate. Il importe, en particulier, que cette résistance mécanique se maintienne, lorsque l'élément de suture forme des nœuds, ainsi que pendant la phase de traction qui accompagne la formation d'un nœud. Le catgut possède, comme on le sait, une résistance mécanique marginale à cet égard. Par contre, les filaments constitués d'homopolymères et de copolymères d'acide lactique de poids moléculaire élevé à l'état orienté sont exceptionnellement solides et conservent une forte proportion de leur solidité à l'endroit où un nœud a été formé, comme le révèle le tableau suivant :

(Voir tableau I page suivante)

Comme on le voit dans le tableau I, la viscosité inhérente du filament filé, c'est-à-dire du filament orienté, peut être quelque peu inférieure à celle du polymère ou copolymère en vrac, étant donné qu'au cours de l'opération d'étirage, il peut se produire une certaine dégradation du polymère, selon les conditions d'étirage utilisées. Lorsque les éléments de suture sont stérilisés au moyen d'un rayonnement à énergie élevée, il peut encore se produire une diminution du poids moléculaire du polymère. Cependant, lorsqu'on part de polymères et de

	Résistance à la traction (traction en ligne droite) <sup>(1)</sup>	% allongement à la rupture	Résistance à la traction (nœud de chirurgie) <sup>(2)</sup>	% de perte de résistance nœud par rapport à brin droit
	kg/cm <sup>2</sup>		kg/cm <sup>2</sup>	
Poly-L(—)-lactide .....	8 400 <sup>(1)</sup>	17	5 950	29
Poly-L(—)-lactide .....	7 000 <sup>(2)</sup>	16	5 250	25
Catgut .....	3 500 <sup>(3)</sup>	20	2 030	42
	3 280 <sup>(4)</sup>	20	1 890	39
Copolymère L(—)-lactide/γ butyrolactone(95/5) .....	4 130 <sup>(5)</sup>	17	2 940	29

<sup>(1)</sup> Visc. inhérente = 2,5, 10X étirage, 0,150 mm de diamètre.  
<sup>(2)</sup> Visc. inhérente = 2,5, 10X étirage, 0,125 mm de diamètre.  
<sup>(3)</sup> Chrome gut, 3-0 (0,20 - 0,25 mm de diamètre).  
<sup>(4)</sup> Chrome gut, 2-0 (0,25 - 0,33 mm de diamètre).  
<sup>(5)</sup> Selon pharmacopée américaine.  
<sup>(6)</sup> Visc. inhérente (polymère en vrac) = 3,0 (filament filé = 1,6), 10X étirage, 0,228 mm de diamètre.

copolymères d'acide lactique ayant des viscosités inhérentes d'au moins 1, les éléments de suture fabriqués à l'aide de ces polymères et copolymères donnent entière satisfaction, même s'il se produit une certaine diminution de la viscosité inhérente par suite de l'extrusion et de l'orientation et éventuellement par suite de la stérilisation.

Les filaments suivant la présente invention présentent également un comportement remarquable, en ce qui concerne leur aptitude à subir une hydrolyse et à être absorbés. Lorsqu'on les traite par de l'eau bouillante pendant 100 heures, ils perdent au moins 20 % et, de préférence, au moins environ 50 % de leur poids. Lorsqu'on les traite avec de l'eau bouillante pendant 50 heures, les polymères et copolymères perdent au moins 8 % environ de leur poids et ils perdent, de préférence, au moins environ 35 % de leur poids.

En changeant le type et la quantité de comonomère utilisé, la vitesse d'hydrolyse (absorption) de l'élément de suture peut être réglée. Par opposition aux vitesses d'absorption très variables du catgut, l'absorption du polylactide est sensiblement plus indépendante de l'endroit du corps où l'élément de suture est utilisé et de l'état du patient. Etant donné que la vitesse d'hydrolyse d'un copolymère d'acide lactique particulier est constante à une température déterminée, par exemple à 37 °C, l'absorption peut être accélérée, par exemple, en utilisant des copolymères différents. Ainsi, le poly-L-lactide a été absorbé à raison de 15,3 % dans le muscle fessier d'un rat après 270 jours. Dans des conditions comparables, le copolymère L(—)-lactide/DL-lactide (97/3) a été absorbé à raison de 18,5 %, le copolymère L(—)-lactide/DL-lactide (95/5) a été

absorbé à raison de 29,0 %, le copolymère L(—)-lactide/glycolide (95/5) a été absorbé à raison de 27,3 % et le catgut chromé a été absorbé à raison de 67 %.

Comme on l'a déjà signalé, la résistance élevée à la traction constitue une caractéristique extrêmement souhaitable des matières utilisables comme éléments de suture. Les filaments suivant la présente invention se caractérisent par une résistance à la traction d'au moins 1 750 kg/cm<sup>2</sup>, de préférence supérieure à 2 800 kg/cm<sup>2</sup>. Certains ont des résistances à la traction allant jusqu'à 7 000 kg/cm<sup>2</sup> et davantage. Leurs résistances de nœud exprimées en kg de traction, excèdent les limites minimales imposées pour les fils de suture absorbables par la pharmacopée américaine, soit de 0,056 kg pour un filament de 0,025 à 0,05 mm à 11,325 kg pour un filament de 0,9—1 mm.

Pour préparer les polymères et copolymères, à partir desquels sont fabriqués les filaments suivant la présente invention, l'ester cyclique intermoléculaire approprié ou l'ester cyclique intramoléculaire (lactone) de l'hydroxy acide est employé. Ceux-ci peuvent provenir d'acides D(—)- ou L(+)-lactiques purs, du mélange d'acide DL-lactiques optiquement inactifs, des mélanges désirés quelconques d'acides D(—)- et L(+)-lactiques purs, et d'autres alpha, bêta, ou gamma-hydroxy acides, dont il sera davantage question dans la suite du présent mémoire. En général, on préfère, pour préparer les homopolymères de l'acide lactique et pour introduire les unités répétées ou récurrentes de lactide dans des copolymères, utiliser comme matière de départ un lactide provenant du L(+)-acide pur ou du D(—)-acide pur, étant donné que les polymères obtenus

à partir de cette matière de départ ont un point de fusion plus élevé que ceux obtenus à partir de mélanges de DL-acides, tandis qu'ils sont également beaucoup moins sensibles à l'eau, plus solides et plus cristallins. Ainsi, les polylactides provenant du DL-acide fondent à 130-140 °C, tandis que ceux provenant de L(+)-acide fondent à 145-175 °C. Les polylactides provenant du L(+)-acide ou du D(—)-acide sont moins sensibles à l'alcool qui est un milieu stérile communément utilisé en chirurgie, que ceux provenant du DL-acide. On peut se pro-

curer plus facilement la forme L(+) que l'acide D(—), en sorte que cette forme est celle à laquelle on donne particulièrement la préférence. Il est à noter que les divers lactides peuvent être obtenus à partir des acides lactiques correspondants par une série de procédés connus, notamment celui décrit dans le brevet des États-Unis d'Amérique n° 2.703.316.

Le tableau II suivant permet de comparer les propriétés de polymères préparés à partir de L(—)-lactide aux propriétés de polymères préparés à partir de DL-lactide.

TABLEAU II

	Polymère provenant de	
	DL-lactide	L(—)-lactide
Viscosité inhérente .....	0,7 - 2,0	0,7 - 3,5
Point de fusion .....	130 - 140 °C	145 - 175 °C
Activité optique .....	non	oui (—186°)
Thermiquement stable .....	oui	oui
Solubilité .....	CHCl <sub>3</sub> , benzène, acétone	CHCl <sub>3</sub> , benzène, acétone
Densité .....	1,26	1,26
Résistance à la traction jusqu'à rupture (monofilament) .....	1 400 - 2 800 kg/cm <sup>2</sup>	4 900 - 7 000 kg/cm <sup>2</sup>
Allongement à la rupture (monofilament) .....	15 - 30 %	15 - 30 %
Résistance à la traction jusqu'à la rupture (pellicule sèche) .....	1 820 kg/cm <sup>2</sup> (*)	2 030 kg/cm <sup>2</sup> (*)
Viscosité inhérente (pellicule) .....	1,29 (*)	1,27 (*)
Allongement à la rupture (pellicule) .....	48 % (*)	23 % (*)

(\*) Valeurs prises dans le brevet des États-Unis d'Amérique n° 2.758.987.

En général, le module de tension, le point de fusion et le pouvoir rotatoire spécifique d'homopolymères d'acide lactique diminuent à mesure que croissent les quantités de l'antipode dans le mélange.

Dans certains cas, ceci est souhaitable, parce que l'on peut obtenir des filaments dont la flexibilité est meilleure, sans altération appréciable de la résistance mécanique.

Lors de la préparation de copolymères, les unités répétées ou récurrentes provenant des comonomères dont question plus haut sont introduites grâce à l'utilisation des esters cycliques appropriés. Pour obtenir des unités répétées provenant d'alpha-hydroxy acides, il s'agit habituellement des esters

cycliques intermoléculaires contenant des noyaux à 6 chaînons, tels que le glycolide. Dans le cas d'unités répétées ou récurrentes provenant d'acides bêta ou gamma-hydroxy acides, les lactones monomères, tels que la bêta-propiolactone et la gamma-butyrolactone sont habituellement utilisées.

Pour la préparation des filaments suivant la présente invention, il est essentiel d'utiliser des polymères et copolymères obtenus à partir de lactides fortement purifiés. Ainsi, pour obtenir d'excellents résultats, le L(—)-lactide doit avoir un point de fusion d'au moins 96 °C et un pouvoir rotatoire spécifique supérieur à —295°. La polymérisation s'effectue en chauffant le lactide à une température

supérieure à son point de fusion, mais inférieure à environ 215 °C, en présence d'un oxyde de métal polyvalent ou d'un composé de celui-ci, dans des conditions anhydres et dans une atmosphère inerte.

Des catalyseurs particulièrement intéressants sont l'oxyde de zinc, le carbonate de zinc, le carbonate de zinc basique, le diéthylzinc, les composés de titane, de magnésium ou de baryum, la litharge, etc.

La quantité et le type de catalyseurs utilisés déterminent la température particulière et la durée particulière nécessaires pour obtenir un polymère convenant pour être transformé en filaments suivant la présente invention. Ainsi, la quantité de catalyseur peut n'être que de 0,01 % en poids ou peut atteindre 2 % en poids. En général, plus la quantité de catalyseur est faible, plus longue est la durée nécessaire pour obtenir un polymère d'une viscosité inhérente donnée. Inversement, plus la concentration ou proportion de catalyseur est élevée, plus cette durée est courte. Le meilleur équilibre est habituellement obtenu en utilisant de 0,02 à 1 % en poids de catalyseur.

En général, il est souhaitable d'agiter le mélange réactionnel, de manière continue, au cours de la polymérisation, afin de produire un polymère homogène avec des rendements élevés et d'exécuter la réaction en deux phases, la première phase ayant lieu à température moins élevée que la seconde qui constitue la phase de finissage. D'autres procédés, tels que ceux décrits dans les brevets des États-Unis d'Amérique n° 2.703.316 et 2.758.987 peuvent être utilisés pour préparer les polymères.

On décrira ci-après brièvement un procédé pour préparer un polymère ou copolymère convenant pour être transformé en filaments suivant la présente invention : le lactide, purifié par plusieurs cristallisations dans du tétrachlorure de carbone, est placé soit seul dans le cas d'une homopolymérisation, soit avec un ou plusieurs comonomères solides dans le cas d'une copolymérisation, dans un réacteur bien séché équipé d'un agitateur, d'un tube d'entrée d'azote et d'un tube de séchage avantageusement rempli de sulfate de magnésium anhydre ou de chlorure de calcium. De l'azote, qui a été séché par passage à travers une couche de sulfate de magnésium anhydre ou de chlorure de calcium, est introduit immédiatement au-dessus du mélange réactionnel, puis on commence à agiter et à chauffer. Lorsque la température du mélange réactionnel a atteint environ 100 °C, le tube d'entrée d'azote est remplacé par un thermomètre et on ajoute environ 0,01 à 2 % en poids d'un oxyde ou sel d'un métal du groupe II d'un nombre atomique de 12 à 56 ou de la litharge. Dans le cas de la copolymérisation avec un comonomère liquide, le comonomère liquide est, de préférence, ajouté après la fusion du lactide. Le chauffage se poursuit jusqu'à ce qu'on

obtienne un polymère avant une viscosité inhérente d'au moins 1 à une concentration de 0,1 % dans du benzène à 25 °C. Ceci peut prendre de quelques minutes à 25 heures ou davantage, selon le catalyseur utilisé.

Le polymère obtenu de la manière décrite plus haut peut être encore avantageusement traité, en le découpant en petits morceaux que l'on dissout dans un solvant approprié, tel que le benzène, le toluène ou le xylène, après quoi le polymère est précipité en versant la solution dans un grand volume d'un non solvant du polymère, de préférence de l'hexane. Le polymère précipité est séparé par filtration, transféré dans un mélangeur et additionné, dans celui-ci, d'un non solvant du polymère. On met le mélangeur en marche et, lorsqu'une dispersion homogène a été obtenue, on filtre la dispersion. On laisse le polymère sécher sur le filtre, puis on le transfère dans un four à vide. Après séchage jusqu'au lendemain à 100 °C, le polymère est retiré du four, puis on le laisse refroidir jusqu'à la température ambiante.

Comme on l'a déjà indiqué, la matière polymère peut être transformée en filaments par extrusion à l'état fondu ou par extrusion au départ d'une solution. Le diamètre des filaments obtenus peut n'être que de 0,0025 mm ou moins pour les brins individuels constituant les structures multifilamenteuses, tandis que pour obtenir des éléments de suture très gros, on peut utiliser des monofilaments dont le diamètre atteint 1,125 mm. En général, les filaments suivant la présente invention n'auront cependant pas un diamètre supérieur à 0,5-0,625 mm. On préfère les monofilaments ayant des diamètres d'environ 0,025-0,5 mm, ainsi que les structures multifilamenteuses dont les filaments individuels ont un diamètre de moins de 0,0127-0,05 mm.

Il est à noter que le filage et l'étirage peuvent se faire avec un seul filament ou des filaments multiples. Pour obtenir des éléments de suture multifilamenteux tressés, on peut utiliser soit des monofilaments soit des groupes de filaments à tresser.

Des filières dont les orifices ont 0,125 mm ou davantage jusqu'à 3,75 mm, conviennent pour filer des monofilaments. Lorsque le filage se fait en partant d'une solution, celle-ci peut être extrudée soit dans une atmosphère chauffée à une température supérieure au point d'ébullition du solvant, soit dans un non solvant du polymère, tel que l'hexane.

Après filage, les filaments en homopolymère et copolymère du type polylactide sont étirés, de manière à être orientés et de manière à augmenter leur résistance à la traction. Ceci se fait en étirant (c'est-à-dire en allongeant de manière permanente) les filaments à une température comprise entre 70 et 140 °C, de préférence entre 90 et 135 °C, le taux d'étirage préféré étant compris entre 5 : 1 et 11 : 1. L'étirage peut s'effectuer en une ou plusieurs phases,

dans de l'air ou dans un bain contenant un non solvant liquide pour le polymère, tel que le glycérol ou l'eau. Cet étirage entraîne une augmentation notable de la résistance à la traction et de l'orientation moléculaire, comme le révèle une mesure de l'angle d'orientation aux rayons X.

Après l'étirage, les filaments, en particulier les filaments en homopolymère de lactide, peuvent être soumis à un traitement de stabilisation ou de fixation. Ce traitement s'effectue avantageusement en amenant les filaments orientés d'une bobine d'alimentation à une bobine collectrice et en chauffant les filaments, sur leur trajet entre les bobines, tout en faisant tourner la bobine collectrice à une vitesse comprise entre la vitesse de la bobine d'alimentation et une vitesse inférieure de 4 % à celle de la bobine d'alimentation. Dans le premier cas, il ne se produit sensiblement aucun rétrécissement, tandis que dans le second cas, il se produit un rétrécissement qui va jusqu'à 4 % de la longueur du filament. Par suite de ce traitement thermique de fixation ou de stabilisation, les filaments ne subissent sensiblement plus de rétrécissement sous l'action des fluides corporels, lorsqu'ils sont utilisés comme éléments de suture.

Au lieu de filer l'homo- ou co-poly lactide en filaments, il est possible de l'extruder ou de le couler pour former des pellicules, qui sont ensuite étirées et stabilisées ou fixées thermiquement. Les pellicules ainsi traitées peuvent alors être découpées en rubans étroits que l'on peut utiliser comme éléments de suture. Dans la forme de réalisation préférée, les éléments de suture sont constitués de filaments.

Il est évident que de petites quantités de matières d'addition inertes, telles que des matières colorantes et des plastifiants, peuvent être incorporées aux éléments de suture, en étant mélangées aux polymères et copolymères préformés, par des techniques connues. On peut utiliser avec profit divers plastifiants, tels que, par exemple, le triacétate de glycéryle, le benzoate d'éthyle et le phtalate de diéthyle, en particulier avec le poly-L-lactide. La quantité de plastifiant peut varier entre 1 à 40 % du poids du polymère. Le plastifiant rend non seulement les filaments plus flexibles et plus faciles à manipuler, mais il favorise également le filage. Le terme « inerte » désigne des matières qui sont chimiquement inertes vis-à-vis du polymère ou du copolymère et qui sont aussi inertes vis-à-vis des tissus vivants, c'est-à-dire qui ne provoquent aucun des effets défavorables dont il est question au début du présent mémoire.

La présente invention est illustrée davantage par les exemples suivants :

*Exemple 1.* — Des filaments ayant un diamètre de 0,2875 à 0,3125 mm, un module de  $1,04 \times 10^8$ , une résistance à la traction de 3 290 kg/cm<sup>2</sup>, une résistance de nœud de 2 590 kg/cm<sup>2</sup> et un allonge-

ment à la rupture de 21 %, ont été obtenus en filant un polymère obtenu à partir de L(—)-lactide, ce polymère ayant une viscosité inhérente de 2,44 (mesurée à une concentration de 0,1 % dans du benzène à 25 °C), à l'état fondu à 190 °C, et en étirant le produit filé à raison de 6 : 1 dans du glycérol à 95 °C. Certains filaments ont été stabilisés à l'état tendu à 126 °C et d'autres à 100 °C, comme indiqué plus en détail dans le tableau III suivant :

TABLEAU III

Traitement thermique de stabilisation à l'état tendu à 126 °C pendant 5 minutes	Rétrécissement
	%
Filaments placés à l'état non tendu dans un four à 126 °C pendant 5 minutes .....	7,4
Témoin (non traité thermiquement) .....	28,2
Filaments placés à l'état non tendu dans de l'eau à 100 °C pendant 5 minutes .....	13,0
Témoin .....	28,2
Filaments placés à l'état non tendu dans de l'eau à 77 °C pendant 5 minutes .....	1,4
Témoin .....	18,0
Traitement thermique de stabilisation à l'état tendu à 100 °C pendant 5 minutes	
Filaments placés à l'état non tendu dans un four à 100 °C pendant 5 minutes .....	11,0
Témoin .....	21,4
Filaments placés à l'état non tendu dans de l'eau à 77 °C pendant 5 minutes .....	7,4
Témoin .....	18,0

Des filaments stabilisés du type décrit ci-dessus conviennent particulièrement pour être utilisés comme éléments de suture, comme montré dans l'exemple 2.

*Exemple 2.* — Un polymère de L(—)-lactide qui présente une viscosité inhérente de 1,4, a été filé à l'état fondu à 160 à 170 °C pour former un monofilament. Le filament a été ensuite étiré jusqu'à 4 fois la longueur du filament à l'état non étiré, par passage sur une plaque métallique chauffée à 90 °C. Le filament obtenu avait un diamètre de 0,17 mm. Pour augmenter la stabilité des dimensions de ce monofilament étiré, on l'a soumis à un traitement de fixation pendant 3 minutes à 90-95 °C, en le maintenant sous tension. Le filament fixé et étiré a été ensuite coupé à la longueur voulue et stérilisé, en le mettant dans des sacs en polyéthylène.

lène, qui ont été fermés de manière étanche et exposés, pendant deux passes, à un faisceau de Van de Graaff de 2 millions d'électron-volts. Certains des sacs contenaient un monofilament sec, certains autres contenaient un monofilament dans de l'eau et certains autres encore contenaient des monofilaments dans de l'alcool éthylique.

L'effet du traitement de fixation ou de stabilisation peut être apprécié par les observations suivantes. Lorsque le monofilament stabilisé a été chauffé dans un four à atmosphère sèche, à une température de 95 °C, pendant 3 minutes, à l'état relâché ou non tendu, il s'est rétréci à raison de —4 %. Par contre, un monofilament identique qui n'a pas été soumis au traitement de fixation ou de stabilisation s'est rétréci de 25 %. Le monofilament stabilisé s'est rétréci de 14 % après immersion dans de l'eau à 77 °C pendant 5 minutes.

Dans un autre essai, le monofilament stabilisé a été implanté dans la cavité abdominale d'un jeune rat mâle adulte. Après 16 jours, l'implantation a été enlevée. On a constaté que le rétrécissement était inférieur à 2 %.

Les monofilaments ainsi obtenus ont été utilisés pour raccorder des tissus musculaires sectionnés chez des rats et chez des chiens, en utilisant la technique suivante.

Une incision médiane a été pratiquée dans la peau de l'abdomen des rats, puis la peau a été arrachée et deux petites entailles ont été ensuite pratiquées dans les muscles abdominaux, une de chaque côté de la ligne médiane d'incision. Chaque rat a été suturé à l'aide de plusieurs boucles des monofilaments stérilisés préparés de la manière décrite plus haut, dans une incision. Chaque rat comportait, à titre de témoin, une suture de catgut non chromé ou de catgut chromé dans l'autre incision (calibre 4-0, diamètre 0,15 à 0,20 mm). La peau a été ensuite refermée et fixée. Les rats ont été observés à des intervalles réguliers.

Les monofilaments stérilisés ont été testés pour suturer des chiens de la manière suivante : une incision médiane d'une longueur d'environ 7,5 à 10 cm a été pratiquée dans la peau abdominale d'un chien de 6 mois. La peau a été séparée du tissu musculaire abdominal et rétractée à l'aide de dispositifs de rétraction classiques. Trois incisions d'une longueur d'environ 2,54 cm ont été pratiquées dans le tissu musculaire abdominal. Une incision a été fermée à l'aide d'un élément de suture à base d'acide polylactique, tandis que les autres incisions ont été suturees à l'aide d'éléments de suture commerciaux en catgut (U.S. Type ordinaire, calibre 4-0, et calibre moyen 4-0).

Les rats ont été sacrifiés à des intervalles de 2, 4, 7, 14, 28, 59, 91 et 140 jours. Les chiens ont été sacrifiés après 14, 23 et 50 jours. L'examen des sutures a révélé que les monofilaments à base

d'acide polylactique étaient absorbés plus lentement que le catgut ordinaire. De plus, on a observé qu'il y avait, de manière générale, une réaction moindre des tissus avec l'acide polylactique, comme on a pu le constater par l'aspect extérieur et par l'examen de microphotographies.

*Exemple 3.* — Un polymère de L(—)-lactide ayant une viscosité inhérente de 3,11 à une concentration de 0,1 % dans du benzène à 25 °C, préparé par les procédés décrits plus haut, a été transformé en éléments de suture par filage à l'état fondu, par étirage et par stabilisation ou fixation de la manière décrite dans l'exemple 1.

*Exemple 4.* — Des monofilaments d'acide poly-DL-lactique, ayant une viscosité inhérente de 1,42 à une concentration de 0,1 % dans du benzène à 25 °C ont été testés, en tant qu'éléments de suture, après avoir été stérilisés par deux passages sous un faisceau électrique de 2 mev à 1-1,25 Mrads par passe. Les monofilaments stérilisés ont été testés en pratiquant des sutures sur des rats de la manière suivante :

Une incision médiane a été pratiquée dans la peau de l'abdomen des rats, puis la peau a été dégagée et deux petites entailles ont été pratiquées dans les muscles abdominaux, une de chaque côté de l'incision médiane. Chaque rat a été suturé à l'aide de plusieurs boucles des monofilaments stérilisés préparés de la manière décrite plus haut dans le cas d'une incision, tandis qu'il a été suturé avec un élément de suture en catgut servant de témoin dans l'autre incision (non chromé, calibre 4-0, diamètre de 0,15 à 0,20 mm). La peau a été ensuite remise en place et fixée. Les rats ont été observés à des intervalles réguliers. Après environ 1 mois, les éléments de suture en acide poly-DL-lactique s'étaient hydrolysés à raison d'environ 50 %, la réaction des tissus était minime sinon nulle et aucune trace de granulation ni d'adhérence n'a été observée. Chez les rats suturés avec du catgut, le catgut s'était hydrolysé à raison de 60 % après un mois environ, mais on a constaté une réaction notable des tissus avec des traces d'adhérences et de granulation.

Après environ 60 jours, les sutures à l'acide polylactique et au catgut étaient absorbées, mais les rats suturés avec du catgut avaient un tissu plus endommagé que les rats saturés avec l'acide polylactique.

Chez le lapin, on a constaté que la matière constituant l'élément de suture s'était complètement hydrolysée avant environ 38 jours, tant dans le cas où l'on a utilisé le catgut ordinaire que l'acide polylactique. Cependant, les lapins qui ont été suturés avec les éléments de suture à base d'acide polylactique n'ont révélé aucune réaction défavorable des tissus, aucune desquamation ni aucune formation de bourrelet de matière de suture, ce qui n'était pas le cas avec le catgut.

Une incision médiane d'une longueur d'environ 7,5 à 10 cm a été pratiquée dans la peau de l'abdomen d'un chien âgé de 6 mois. La peau a été séparée du tissu musculaire abdominal et rétractée à l'aide de dispositifs de rétraction classiques. Deux incisions d'une longueur d'environ 2,54 cm ont été pratiquées dans le tissu musculaire abdominal. L'incision de droite a été fermée à l'aide d'un élément de suture en polylactide. L'incision de gauche a été suturée avec du catgut (U.S. Type ordinaire, calibre 4-0). Après 4 jours, le polylactide était intact, sans aucune trace de granulation ou d'adhérence. Au bout de 14 jours, le chien a été à nouveau examiné et, à ce moment, l'incision suturée avec du catgut présentait une réaction inflammatoire intense. Par contre, l'incision fermée avec une suture d'acide polylactique était exempte de granulation et la cicatrice était clairement visible, c'est-à-dire qu'il n'y avait aucune inflammation. Cependant, dans les deux cas, la matière de suture avait été absorbée par le tissu.

**Exemple 5.** — Un mélange de 95 parties de L(—)-lactide et de 5 parties de DL-lactide a été fondu sous azote et on y a ajouté 0,125 partie de diéthylzinc sous forme d'une solution à 25 % dans l'heptane. Le mélange a été chauffé à 105 °C pendant 1 heure à la pression atmosphérique dans une atmosphère d'azote. Le copolymère L(—)-lactide/DL-lactide (95/5) solide ainsi obtenu avait une viscosité inhérente de 2,63 (solution à 0,1 % dans du benzène à 34,5 °C). Le copolymère a été broyé jusqu'à obtenir une poudre fine qui a été à son tour comprimée de manière à former une pastille convenant pour être utilisée dans un appareil de filage par extrusion. Les filaments du copolymère ont été filés à une température d'environ 200 °C à travers une filière de 0,875 mm et ils ont ensuite été étirés jusqu'à 6,4 fois leur longueur initiale dans du glycérol à une température d'environ 120 °C. Les filaments étirés avaient les propriétés suivantes :

Viscosité inhérente .....	1,7
Diamètre .....	0,3125 mm
Résistance à la traction .....	4095 kg/cm <sup>2</sup>
Allongement à la rupture ....	20 %
Module .....	$0,756 \times 10^8$ kg/cm <sup>2</sup>
Résistance de nœud .....	2 590 kg/cm <sup>2</sup>
Rétrécissement après 5 minutes dans l'eau à 77 °C .....	23 %
Perte de poids après 50 heures dans l'eau bouillante .....	39 %
Après 30 jours dans l'eau dis- tillée à 37 °C :	
Viscosité inhérente .....	0,55
Résistance à la traction .....	1 330 kg/cm <sup>2</sup>
Perte de poids .....	2,6 %
Après 90 jours dans l'eau dis- tillée à 37 °C :	

Viscosité inhérente .....	0,38
Résistance à la traction .....	350 kg/cm <sup>2</sup>
Perte de poids .....	7,0 %

**Exemples 6 à 13.** — On a préparé un certain nombre d'autres copolymères de lactide et on les a filés pour obtenir des filaments par le procédé décrit dans l'exemple 5. Lorsque le comonomère était un liquide à la température ordinaire ( $\beta$ -propiolactone,  $\gamma$ -butyrolactone ou pivalolactone) il a été ajouté au lactide seulement après la fusion de celui-ci. Les propriétés du polymère en vrac, les conditions de filage et les propriétés des filaments de ces copolymères sont résumées dans le tableau suivant :

(Voir tableau IV page suivante)

**Exemples 14 et 15.** — Des copolymères de L-lactide avec les esters cycliques intermoléculaires d'acide  $\alpha$ -hydroxybutyrique et d'acide  $\alpha$ -hydroxyheptanoïque ont été préparés, en opérant sensiblement de la manière décrite dans l'exemple 5.

Un mélange de 44,2 parties de L-lactide et de 5,8 g de l'ester cyclique d'acide  $\alpha$ -hydroxybutyrique a été fondu sous azote, après quoi on y a ajouté 0,08 g d'une solution à 25 % de diéthylzinc dans de l'heptane. Le mélange a été chauffé à 105-108 °C pendant 3 heures à la pression atmosphérique dans une atmosphère d'azote. Le copolymère de L-lactide et d'ester cyclique intermoléculaire d'acide  $\alpha$ -hydroxybutyrique (88,4/11,6) ainsi obtenu avait une viscosité inhérente de 2,15 (solution à 0,1 % dans du benzène).

Le copolymère de L-lactide et d'ester cyclique intermoléculaire d'acide  $\alpha$ -hydroxyheptanoïque (90/10) a été préparé de manière similaire à partir de 45 g de L-lactide, de 5 g d'ester cyclique et de 0,08 g d'une solution à 25 % de diéthylzinc dans de l'heptane. Après avoir chauffé le mélange pendant 3 heures, le polymère obtenu avait une viscosité inhérente de 2,28.

Les conditions de filage et les propriétés des filaments de ces copolymères sont résumées dans le tableau V.

Les esters cycliques intermoléculaires d'acide  $\alpha$ -hydroxybutyrique et d'acide  $\alpha$ -hydroxyheptanoïque ont été préparés essentiellement par le procédé de Bischoff et Walden, Ann. 279, 100 (1895). Les sels de sodium des  $\alpha$ -bromoacides correspondants ont été obtenus à partir des acides et du méthoxyde de sodium dans un mélange d'éther éthylique et d'alcool éthylique. Les esters cycliques ont été obtenus en chauffant les sels de sodium à 300-315 °C sous pression réduite. Le dérivé d'acide butyrique a été purifié par distillation à 78-85 °C/0,07 mm et par cristallisation dans un mélange d'alcool éthylique et d'éther de pétrole, en refroidissant dans de l'anhydride carbonique à l'état solide. Le dérivé d'acide heptanoïque a été purifié



TABEAU IV

Exemples .....	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII
% Comonomère .....	7,5 % DL-lactide	10 % DL-lactide	15 % DL-lactide	5 % glycolide	10 % glycolide	5 % $\beta$ -propiolactone	5 % $\gamma$ -butyrolactone	5 % $\gamma$ -pivalolactone
Visc. inh. (vrac) .....	2,87	2,50	2,39	2,53	2,52	1,31	2,99	2,68
Température de filage .....	190 °C	205 °C	200 °C	210 °C	195 °C	—	170 °C	170 °C
Taux d'étréage .....	8,6	8,1	7,5	8,8	8,0	—	10	10
Température d'étréage .....	128 °C	125 °C	100 °C	125 °C	100 °C	—	115 °C	100 °C
Visc. inh. (fil étiré) .....	1,75	1,75	1,47	1,84	1,70	—	1,73	1,64
Diamètre (mm) .....	0,2875	0,275	0,3125	0,2575	0,2125	—	0,235	0,2125
Résistance à la traction (kg/cm <sup>2</sup> ) ..	3 731	4 830	3 710	5 390	1 925	—	4 130	5 460
Allongement à la rupture .....	20 %	20,7 %	18,5 %	14 %	32 %	—	17 %	22 %
Module (kg/cm <sup>2</sup> ) .....	0,098 × 10 <sup>8</sup>	0,077 × 10 <sup>8</sup>	0,077 × 10 <sup>8</sup>	0,077 × 10 <sup>8</sup>	0,0322 × 10 <sup>8</sup>	—	—	0,084 × 10 <sup>8</sup>
Résistance de nœud (kg/cm <sup>2</sup> ) .....	2 625	2 597	2 100	3 010	1 890	—	2 940	3 360
Rétrécissement .....	13 %	27,5-44 %	72 %	12 %	73 %	—	ca. 15 %	ca. 15 %
Perte de poids (H <sub>2</sub> O/100 °C/50 heures) .....	44 %	48 %	65 %	45 %	—	—	—	—
Après 30 jours dans de l'eau à 37 °C :								
Visc. inh. (fil étiré) .....	—	0,54	—	0,58	—	—	0,81	0,72
Résistance à la traction (kg/cm <sup>2</sup> ) ..	—	1 686	—	1 820	—	—	—	—
Perte de poids .....	—	3,5 %	—	7,4 %	—	—	5,6 %	0,3 %
Après 90 jours dans de l'eau à 37 °C :								
Visc. inh. (fil étiré) .....	—	—	—	0,34	—	—	0,58	0,35
Résistance à la traction (kg/cm <sup>2</sup> ) ..	—	—	—	840	—	—	—	—
Perte de poids .....	—	—	—	12,1 %	—	—	7,1 %	3,5 %

par cristallisation dans du pentane, en refroidissant dans de l'anhydride carbonique solide, et dans de l'alcool éthylique. Les deux esters cycliques ont été caractérisés par des analyses élémentaires et par leurs spectres d'absorption de rayons infrarouges.

TABLEAU V

Exemples .....	XIV	XV
% Comonomère .....	11,6 % d'ester cyclique intermoléculaire d'acide 2-hydroxybutyrique	10 % d'ester cyclique intermoléculaire d'acide 2-hydroxyheptanoïque
Viscosité inh. (vrac) ...	2,15	2,28
Température de filage ..	185 °C	190 °C
Taux d'étirage .....	10 (%)	8
Température d'étirage ..	94 °C, 122 °C (*)	98 °C
Viscosité inh. ....	1,42 (**)	1,63 (**)
Résistance à la traction (kg/cm <sup>2</sup> ) .....	4 641	4 137
Allongement à la rupture .....	22,3 %	18,3 %
Module (kg/cm <sup>2</sup> ) .....	0,0728 × 10 <sup>6</sup>	0,0665 × 10 <sup>6</sup>
Rétrécissement (H <sub>2</sub> O/77 °C/5 min. ...)	20,6 %	55,0 %
Perte de poids (H <sub>2</sub> O/100 °C/48 h.) ...	60,5 %	63,6 %

(\*) Ce filament a été étiré en deux phases. Dans la première phase, il a été étiré à raison de 7X (taux d'étirage de 7) à 94 °C ; dans la seconde phase, il a été étiré à 122 °C dans une mesure suffisante pour obtenir un taux d'éclairage total de 10.

(\*\*) Mesurée sur le filament non étiré. Les viscosités inhérentes des filaments des exemples V-XIII ont été mesurées sur les filaments étirés.

**Exemple 16.** — Un mélange de 206 g de copolymère L-lactide/DL-lactide (90/10) en poudre et de 0,6182 g du sel monosodique de 4-[4-(N-éthyl-p-sulfobenzylamino) diphénylméthylène] - [1-(N-éthyl - N - p - sulfoniumbenzyl) - Δ<sup>2,4</sup>-cyclohexadiénimine] [F D & C (Food, Drug, and Cosmetic) Green n° 1] a été malaxé dans un mélangeur Fisher-Kendall pendant 48 heures à la température ambiante. Le mélange homogène obtenu a été comprimé pour former une pastille que l'on a utilisé pour obtenir, par filage, des monofilaments verts, en procédant sensiblement de la manière décrite dans l'exemple 5.

Bien que, dans les exemples, on ait préparé les polylactides par polymérisation en l'absence d'un solvant, il est évident que la polymérisation peut

aussi s'effectuer en solution ou en suspension. Lorsqu'on opère en solution, le rapport du monomère au solvant peut être compris entre 1:1 et 5:1. Des milieux appropriés sont ceux constitués par des hydrocarbures aromatiques, tels que les xylènes, et des éthers, tels que le tétrahydrofurane, le dioxane et le 1,2-diméthoxyéthane.

Bien que l'on ait surtout parlé ci-dessus de monofilaments, il est évident que l'acide polylactique peut être transformé en multifilaments, par exemple en structures tressées, de même qu'en tiges, feuilles et tubes. L'expression « structure tressée » est utilisée pour désigner toutes les sutures contenant plus d'un brin individuel d'une polylactide. Les filaments peuvent être tressés, pour obtenir des éléments de suture intéressants, de diverses manières, par exemple, de la manière communément utilisée pour obtenir un cordage en manille, des cordons et des éléments analogues. Dans l'élément de suture tressé final, au moins 50 % des brins individuels doivent être orientés. On préfère que 90 % ou davantage des brins constituant la structure tressée soient orientés.

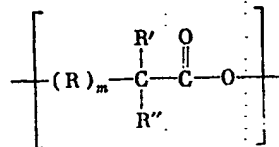
Les produits suivant la présente invention sont utilisables dans les applications chirurgicales où un support ou adjuvant absorbable est nécessaire, par exemple pour former un tissu chirurgical, des attaches ou éléments de suture absorbables, des tendons artificiels ou des matières analogues à du cartilage, de même que dans d'autres applications ou un adjuvant temporaire est nécessaire au cours de la cicatrisation. Ces produits peuvent également être utilisés avec profit pour traiter des hernies ou pour attacher des organes qui se sont détachés.

Il est évident que l'invention n'est pas limitée aux détails décrits plus haut et que de nombreuses modifications peuvent être apportées à ces détails sans sortir du cadre de l'invention.

## RÉSUMÉ

L'invention concerne notamment :

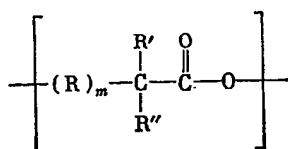
1° Élément de suture chirurgicale absorbable, comprenant un filament orienté de polylactide contenant de 0 à 15 % en poids d'unités répétées de formule :



dans laquelle R désigne un groupe alkylène inférieur, m est égal à zéro ou 1, R' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R'' qui peut être identique ou différent de R', désigne l'hydrogène ou un radical alkyle pouvant contenir jusqu'à 22 atomes de carbone, lorsque m est égal à 0, tandis que lorsque m est égal à 1, R'' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, ce polylactide pré-

sentant, avant orientation, une viscosité inhérente d'au moins 1,0 à une concentration de 0,1 % dans du benzène à 25 °C et perdant au moins environ 20 % de son poids, lorsqu'on le traite par de l'eau bouillante pendant 100 heures, le filament lui-même présentant encore une résistance à la traction de 1 750 kg/cm<sup>2</sup> à 7 000 kg/cm<sup>2</sup> et un diamètre de 0,0025 à 1,125 mm;

2° Élément de suture chirurgicale complètement absorbable comprenant essentiellement un monofilament orienté d'un polylactide, de 0,025 à 0,5 mm de diamètre, ce monofilament étant orienté par étirage du filament à une température de 70 à 140 °C jusqu'à un taux d'étirage pouvant aller jusqu'à 11X, le polylactide à partir duquel le monofilament est préparé étant caractérisé en ce qu'il contient de 0 à 15 % en poids d'unités répétées de formule :



dans laquelle R désigne un groupe alkylène inférieur,  $m$  est égal à zéro ou 1, R' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R'' qui peut être identique ou différent de R', désigne l'hydrogène ou un radical alkyle pouvant contenir jusqu'à 22 atomes de carbone lorsque  $m$  est égal à 0, tandis que lorsque  $m$  est égal à 1, R'' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, ce polylactide présentant, avant orientation, une viscosité inhérente d'au moins 1,0 à une concentration de 0,1 % dans du benzène à 25 °C et perdant au moins 20 % environ de son poids par traitement avec de l'eau bouillante pendant 100 heures;

3° Élément de suture suivant 1°, dans lequel le polylactide est un homopolymère de L(—)-lactide;

4° Élément de suture suivant 1°, dans lequel le polylactide contient jusqu'à 12 % d'unités répétées dérivées du glycolide;

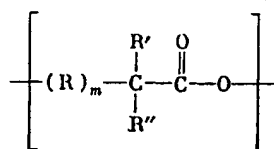
5° Élément de suture suivant 1°, dans lequel le polylactide est un poly-L(—)-lactide contenant jusqu'à 15 % d'unités répétées dérivées de DL-lactide;

6° Élément de suture suivant 1° ou 2°, caractérisé en ce qu'il contient une petite quantité d'une matière colorante et d'un plastifiant inertes;

7° Élément de suture suivant 1° ou 2°, caractérisé en ce qu'il contient du triacétate de glycérile comme plastifiant;

8° Élément de suture suivant 1° ou 2°, dans lequel le polylactide est un copolymère 95/5 de L(—)-lactide et de DL-lactide;

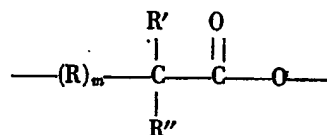
9° Élément de suture chirurgicale absorbable sous forme d'une structure tressée comprenant des filaments en un polylactide contenant jusqu'à 15 % en poids d'unités récurrentes ou répétées de formule :



dans laquelle R désigne un groupe alkylène inférieur,  $m$  est égal à zéro ou 1, R' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur et R'' qui peut être identique ou différent de R', désigne l'hydrogène ou un radical alkyle pouvant contenir jusqu'à 22 atomes de carbone lorsque  $m$  est égal à 0, tandis que lorsque  $m$  est égal à 1, R'' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, ce polylactide présentant, avant orientation, une viscosité inhérente d'au moins 1,0 à une concentration de 0,1 % dans du benzène à 25 °C et perdant au moins environ 20 % de son poids, par traitement avec de l'eau bouillante pendant 100 heures, au moins 50 % des filaments constituant la structure tressée étant orientés, le diamètre des filaments étant compris entre 0,0025 et 1,125 mm et la structure tressée elle-même présentant une résistance à la traction comprise entre 1 750 et 7 000 kg/cm<sup>2</sup>;

10° Procédé de structure, caractérisé en ce qu'on réunit des tissus à l'aide d'un élément de suture suivant 1° à 9°;

11° Procédé d'obtention d'un élément de suture chirurgicale absorbable suivant 1° à 8°, selon lequel on extrude un acide polylactique à l'état fondu, ayant une viscosité inhérente d'au moins 1,0 à une concentration de 0,1 % en poids dans du benzène à 25 °C, dans une filière dont l'orifice mesure environ 0,5 à 1,75 mm, on étire les filaments obtenus jusqu'à au moins 4 fois leur longueur initiale pour les orienter et on stabilise les filaments orientés obtenus par chauffage de ceux-ci à 60-150 °C, tout en les maintenant sensiblement tendus, jusqu'à ce qu'ils présentent un rétrécissement inférieur à 15 % lors d'une immersion ultérieure, sans tension, dans de l'eau à 77 °C, tandis que l'on utilise, comme acides polylactiques, des compositions du type polylactide contenant jusqu'à environ 15 % et, de préférence, jusqu'à environ 10 à 12 % en poids d'unités récurrentes ou répétées de formule :



dans laquelle R désigne un groupe alkylène inférieur, de préférence un groupe méthylène ( $-\text{CH}_2-$ ) ou éthylène ( $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ),  $m = 0$  ou 1, R' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur R'' désigne l'hydrogène ou un radical alkyle contenant jusqu'à environ 22 atomes de carbone lorsque  $m = 0$ ,

[1.478.694]

— 12 —

et l'hydrogène ou un radical alkyle inférieur lorsque  $m = 1$  et peut être identique ou différent de  $R'$ ;

12° Procédé suivant 11° dans lequel l'étirage s'effectue à une température de 80 °C à 130 °C, le taux d'étirage étant compris entre 5 : 1 et 10 : 1.

Société dite : ETHICON Inc.

Par procuration :

L. A. DE BOISSE